第9卷 增刊
1988年11月

动 物 学 研 究
ZOOLOGICAL RESEARCH

Vol.9, Sup.
Nov., 1988

前列腺素E_2和$F_{2\alpha}$对家兔结合珠蛋白水平的影响

俞民澍 薛京伦
（复旦大学遗传学研究所）

黄名军
（上海医科大学公共卫生学院）

摘 要

将前列腺素（PG）E_2和$F_2\alpha$分别注入家兔静脉后，发现家兔体内血清结合珠蛋白（Hp）水平显著增高。PGE_2和$F_2\alpha$的注射剂量与血清Hp水平的增加值呈正相关。在低注射剂量（25ug/kg）时，PGE_2对血清Hp水平的作用强于$PGF_2\alpha$；但随着注射剂量的增加，$PGF_2\alpha$的作用则显著大于PGE_2。这表明血清Hp的合成与PG的作用密切有关。此外，还观察了两例HpO型家兔。尽管对它们也注射了PGE_2和$PGF_2\alpha$，但不能在血清中检出Hp，表明PG不能诱导HpO型家兔产生Hp。

关键词：前列腺素，结合珠蛋白

结合珠蛋白（Haptoglobin，简称Hp）主要是在肝细胞中表达的，属于α_2球蛋白的一种糖蛋白。Hp合成后，即被输入血液中。在血液中，它能特异性地与血红蛋白（Hemoglobin，简称Hb）相结合，构成Hp—Hb复合体。因此，要了解体内Hp水平的状况，只要测定由Hb标记的血清Hp水平即可。同时，Hp又是一种急性期反应性蛋白质，其分子结构与抗体相似。在炎症以及相当一部分肿瘤疾患中，血清Hp水平都会有不同程度的增高（Samak R.*et al*.,1982），而在这些疾患的发展过程中，往往也都同时伴有前列腺素(prostaglandin，简称PG)水平的改变(Komoriya K.*et al*.,1980)。这提示PG与Hp之间可能存在一定的关系，而阐明这两者之间的相互关系，对进一步了解机体内部的调控系统以及某些疾病状态下的病理生理机制有一定意义。

Saeed 等首次发现，在某些病理状态下增高的PG水平，除了受有关PG代谢酶的抑制外，还受到血清中某种内源性抑制物质的抑制，这种血清中的内源性抑制物质可以抑

本项研究得到中山医科大学杜传书教授热情指导，并经复旦大学遗传学研究所刘祖洞教授审阅，谨此致谢。
本文1986年9月2日收到，1987年3月25日修回。

制RG合成酶(Saced SA. *et al*.,1977)。接着，Deby等在将花生四烯酸注入家兔体内，制造低血压模型时发现，注射花生四烯酸后的家兔血清Hp 水平较注射前明显升高。他们根据Saced等的观察结果推测，这种血清中所存在的抑制PG合成的内源性抑制物质可能就是Hp，并认为，Hp可能是抑制PG合成的主要蛋白质(Deby C. *et al*.,1978)。以后进一步证明，人类Hp抑制PG合成的作用部位是在花生烯酸→内过氧化物这一步，其抑制方式是通过和Hb结合，限制PG合成酶利用血红素基团(Jue DM.*et al*.,1983)，这说明Hp可以影响PG的合成。

本文将PGE_2和$PGF_{2\alpha}$分别注入家兔体内，观察血清Hp水平的变化。同时，将两种PG对血清Hp水平的影响进行比较。旨在从另一角度探讨PG与Hp之间的相互关系。此外，本文还观察了两例先天性无Hp血症的家兔，在注入PGE_2和$PGF_{2\alpha}$后血清 Hp 的表达状况。

材 料 与 方 法

一、观察对象及检测血清

随机选择约 2 kg重的正常雄性家兔68只。在注射药物以前和后24小时，动物处于安静的条件下，分别抽取外周血1.5ml，待室温下凝固 1 小时后，离心(2000转/分，5分钟)，吸取血清。3小时内测定。

二、注射药物

1．PGE_2，单位：1mg/ml；2．$PGF_{2\alpha}$，单位：2mg/ml。－4℃保存。临用时，用灭菌0.9%NaCl注射液稀释至注射浓度（5μg/ml）。

三、注射途径及速度

由耳缘静脉注入药物。注射速度为 2 ml/分。

四、血清Hp醋酸纤维薄膜电泳定量测定方法

测定的具体方法参见俞民澍等报告的方法（俞民澍等，1983）。

五、先天性无Hp血症家兔的鉴定方法

1.近期无溶血史和注药史；2．Hb含量测定及红细胞计数；3.血清谷丙转氨酶活性测定；4.血清Hp醋酸纤维薄膜电泳定量测定；4.血清Hp 7 %聚丙烯酰胺凝胶电泳定性检查。

结　果

一、注射PGE_2和$PGF_{2\alpha}$前后血清Hp含量的比较

取14只正常家兔，其中7只注射PGE_2，另外7只注射$PGF_{2\alpha}$，注射剂量均为25μg/kg。注射24小时后，两组血清Hp含量各自与注射前比较，均显著升高（PGE_2组 $t=44.59$，$df=6$，$P<0.001$；$PGF_{2\alpha}$组 $t=10.11$，$df=6$，$P<0.001$；），见表1和2。

由于PGE_2和$PGF_{2\alpha}$注射液在注射时均需用灭菌0.9%NaCl液稀释，所以同时作了生理盐水对照。将生理盐水以5 ml/kg剂量（因PGE_2和$PGFF_{2\alpha}$注射液的稀释浓度为5微克/ml，注射剂量为25μg/kg）注入家兔体内，24小时后测得的血清Hp含量与注射前比较，未发现血清Hp含量有任何改变（$t=1.21$，$df=5$，$0.5>P>0.05$），见表3。

表1　注射PGE_2前后血清Hp含量的比较

兔　号	Hp含量（Hbmg%）	
	前	后
1	28.7	51.3
2	9.8	34.5
3	11.5	35.8
4	9.5	30.0
5	12.0	35.0
6	7.9	31.3
7	8.8	31.9

$t=44.89$　$df=6$　$P<0.001$

表2　注射$PGF_{2\alpha}$前后血清Hp含量的比较

兔　号	Hp含量（Hbmg%）	
	前	后
1	15.5	30.0
2	8.5	24.8
3	52.2	58.8
4	18.9	33.5
5	14.0	30.3
6	10.7	29.3
7	21.2	35.8

$t=10.11$　$df=6$　$P<0.001$

表3　注射0.9%NaCL前后血清Hp含量的比较

兔　号	Hp含量（Hbmg%）	
	前	后
1	21.2	21.8
2	22.7	22.1
3	16.2	16.0
4	22.2	21.1
5	23.8	24.0
6	36.4	35.6

$t=1.21$　$df=5$　$0.50>P>0.05$

二、PGE_2和$PGF_{2\alpha}$注射剂量对血清Hp含量增加水平的影响

取48只正常家兔，随机分为12组，每组4只。其中6组注射PGE_2，另外6组注射$PGF_{2\alpha}$。PG注射剂量分别为25μg/kg，50μg/kg、75μg/kg、100μg/kg、125μg/kg和150μg/kg。分别在注射前和后24小时测定血清Hp含量，将注射后血清Hp含量减去各自注射前的血清Hp含量，即得注射后血清Hp含量的增加值。经相关分析表明，PGE_2和$PGF_{2\alpha}$注射剂量与注射后血清Hp含量的增加值均呈正相关关系（前者$r=0.71$，$df==22$，$p<0.01$；后者$r=0.95$，$df=22$，$p<0.01$），见图1图2。

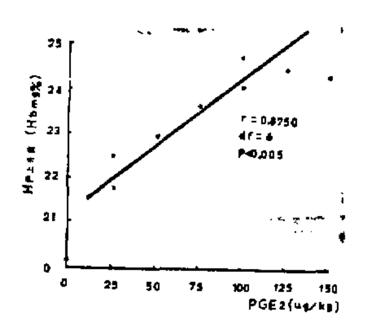


图1 PGE_2注射量与注射PGE_2后Hp增加值散点图

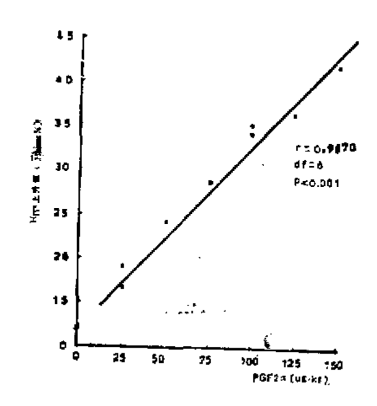


图2 $PGF_{2\alpha}$注射量与注射$PGF_{2\alpha}$后Hp增加值散点图

尽管两组家兔在注射不同的PG后，血清Hp含量增加值都随着PG注射剂量的增加而增加，但两组随注射剂量变化的曲线不同（见图3）。注射PGE_2后血清Hp含量增加值的变化幅度较注射$PGF_{2\alpha}$后为小。当注射剂量由25μg/kg逐渐增加到150μg/kg时，注射PGE_2组的家兔血清Hp含量的增加值均数仅从22.35Hbmg%上升至30.87Hbmg%，而注射$PGF_{2\alpha}$组则从14.62Hbmg%上升至43.25Hbmg%。在注射剂量同为25μg/kg时，PGE_2使血清Hp含量增加的作用较$PGF_{2\alpha}$为强，但当注射剂量提高到50μg/kg后，PGE_2引起血清Hp水平增加的作用与$PGF_{2\alpha}$接近，继续提高PGE_2剂量，血清Hp含量的增加

幅度明显减小，而$PGF_{2\alpha}$则仍使血清HP水平呈直线上升。

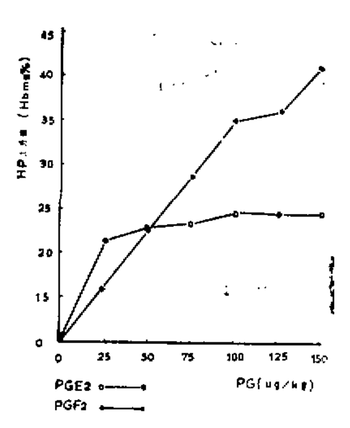


图3　PGE_2和$PGF_{2\alpha}$注射量对注射后Hp增加值的影响

三、两例Hp0型家兔注射PG后血清Hp水平测定

对两例家兔的血清进行Hp定量测定，未测出血清中有Hp。将这两例家兔的血清经7%聚丙烯酰胺凝胶电泳并用联苯胺染色过夜仍未见Hp区带。测定这两例家兔的Hb含量分别为13.9g%和14.2g%（正常值为8—15g%）；红细胞总数分别为540万/mm^3和620万/mm^3（正常值为450—700万/mm^3）；血清谷丙转氨酶活性均正常。查近两月内无溶血史。分别给这两例家兔注入PGE_2和$PGF_{2\alpha}$，注射剂量为25μg/kg，24小时后测定血清Hp含量仍为零，定性检查亦未发现有Hp区带出现。

讨　论

注射PGE_2和$PGF_{2\alpha}$后，家兔血清Hp水平与注射前比较均显著增高，同时，PGE_2和$PGF_{2\alpha}$的注射剂量与注射后血清Hp含量的增加值之间，分别呈正相关关系。这表明，PGE_2和$PGF_{2\alpha}$不仅可使血清Hp水平增高，而且它们在量上也存在着密切的线性关系。PGE_2和$PGF_{2\alpha}$引起血清Hp水平升高的机制仍不明了，可能是作用于肝细胞膜上的相应受体，通过腺苷酸化酶的作用，使肝细胞内cAMP含量增加，从而通过细胞内部的某种调节系统使Hp水平增高。PGE_2和$PGF_{2\alpha}$引起血清Hp水平升高的意义可能是：①由于已知Hp是一种类似抗体样的与免疫有关的蛋白质，因此，当机体处于疾病状态时，PG大量产生后使Hp水平增高，从而可以增强机体的应急和免疫能力。②可能与维持机体内PG水平的恒定有关。因为Hp是抑制PG的主要蛋白质，当机体内PG水平增高后，Hp即可通过在有适宜辅因子存在的条件下，使PG前体——内过氧化物部分失活（Deby C. *et al*.,1978），或者直接抑制花生四烯酸转变为内过氧化物(Jue DM. *et al*.,1983)这两条途径来抑制PG的过多合成，从而使体内PG含量保持在一个比较恒定的动态平衡水平。

由于许多研究都表明，在大部分疾病（如炎症以及大多数肿瘤）中都有血清 Hp 水平的升高，而在这些疾病中，往往又都有PG水平的改变，因此，我们根据现有的资料推测，人体内PG—Hp之间可能构成了一个特殊的反馈性免疫系统（见图 4），在机体的内部调节以及某些疾病的病理生理过程中可能起一定的作用。其确切的关系和意义有待进一步探讨。

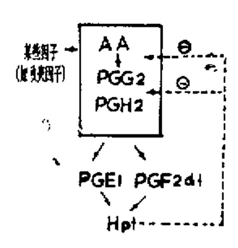


图 4 PG—Hp系统示意图

AA 花生四烯酸 PGG_2，PGH_2 内过氧化物

虽然血清Hp含量随着PGE_2和$PGF_{2\alpha}$浓度的增高而增高，但PGE_2和$PGF_{2\alpha}$对血清Hp水平的影响是不同的。当注射剂量在25μg/kg时，PGE_2促进Hp合成的作用较$PGF_{2\alpha}$为强；当注射剂量增加到一定程度时，PGE_2促进Hp合成的作用就明显较$PGF_{2\alpha}$为弱。从我们的实验来看，这一界线是在注射剂量为50μg/kg的水平。因此，PGE_2对Hp水平的影响是先强后弱，而$PGF_{2\alpha}$则是先弱后强。已经知道，PGE_2和$PGF_{2\alpha}$通过分别作用于组织细胞膜上两种不同的相应受体发生效应。血液中PGE和PGF流经肺时，PGE被灭活的速度又较PGF更为迅速。所以我们认为，引起PGE_2和$PGF_{2\alpha}$对Hp水平发生不同影响的机制可能与下列两个因素有关。①PGE_2与肝细胞膜上相应受体的亲和力可能较$PGF_{2\alpha}$为强；②肝细胞膜上PGE_2受体数目可能较$PGF_{2\alpha}$的受体数目为少。其确切机制还有待研究。

先天性无Hp血症（即HpO型）产生的遗传机制还不清楚。但近年来，多数学者倾向于认为存在有沉默基因（Giblett ER. *et al*.,1960）。我们最近通过群体研究表明，Hp^0基因不可能是Hp^1和Hp^2的等位基因，并推测其可能是位于非同源染色体上的隐性基因，影响着Hp^1和Hp^2基因的表达（洪贤懐等，1987）。本文研究表明，PGE_2和$PGF_{2\alpha}$只能使Hp^1和Hp^2基因的表达增强，而对Hp^0基因则无任何作用。这有可能与Hp^0基因的结构有关，也为我们新近的假设提供了间接的证据。

参考文献

俞民澍等，1983，结合珠蛋白遗传性多态现象与疾病关系的研究：Ⅰ.结合珠蛋白遗传性多态现象与白血病的关系，遗传学报，10：406。

Samak R *et al.*, 1982 Immunosuppressive effect of acute-phase reactant proteins in vitro and its relavance to cancer, *Cancer Immuno Immunother*, 13:38.

Komoriya K *et al.*, 1980 Inhibition of prostaglandin synthesizing enzymes by haptoglobin and plasma of rats with inflammation, *Jpn J Pharmacol*, 30:899.

Saeed SA *et al.*, 1977 Endogenous inhibitor of prostaglandin synthetase, *Nature*, 270:32.

Deby C *et al*, 1978 Arachidonate induced hypotension and haptoglobin plasma level in the rabbit, *Biochem Pharmacol*, 27:613.

Jue DM *et al.*, 1983 Inhibition of prostaglandin synthase activity of sheep seminal vesicular gland by human serum haptoglobin, *Mol Cell Biochem*, 51:141.

Giblett ER *et al.*, 1960 The inheritance of serum haptoglobin types in American Negroes: Evidence for a third allele Hp2M, *Am J Hum Genet*, 2:160.

EFFECT OF PROSTAGLANDIN E_2 AND $F_{2\alpha}$ ON THE LEVEL OF HAPTOGLOBIN IN RABBIT

Yu Minshu Xue Jinlun
(Institute of Genetics, Fudan University)

Huang Minjun
(School of Public Health, Shanghai Medical University)

It was shown that serum Hp content was significantly raised after prostaglandin (PG) E2 and F2α were injected intravenously into rabbit respectively. There is a positive correlation between injected doses of PGE2 and F2α, and the elevated concentration of serum Hp has been demonstrated. It was found that the effect of PGE2 on the level of Hp seems to be different from that of PGF2α. At low dosage (25μg/kg), effect of PGE2 on serum Hp level was stronger than that of PG2α, but with the increase of injected dose, PGF2α was obviously greater than PGE2. The point of intersection between them is at 50μg/kg.

In addition, it was also observed that serum Hp could not be detected in two rabbits with type HpO, although they were given an injection of PGE2 and PGF2α. Then, we came to a conclusion that PGE2 and PGF2α cannot induce the synthesis of Hp in HpO of rabbit. The result seems to provide an indirect evidence for our recent hypothesis that Hp^0, Hp^1, and Hp^2 may be not at the same locus.

Key words: Prostaglandin, Haptoglobin